动 物 学 研 究 2005, Apr. 26 (2): 220-224 CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853
Zoological Research

衰老及促智药影响神经细胞膜流动性机制的研究进展

李 亚[1,2,3], 王建军[2], 蔡景霞[1,*]
(1. 中国科学院昆明动物研究所 脑与行为实验室, 云南 昆明 650223; 2. 南京大学 生物科学与技术系
生理学教研室, 江苏 南京 210093; 3. 曲阜师范大学 生命科学学院, 山东 曲阜 273165)

摘要: 细胞膜流动性通常是指膜脂质的流动性。神经细胞膜功能的正常进行要求膜脂质保持适宜的流动状态。膜流动性改变将导致膜电位、离子通透性、跨膜物质运输、信号转导等一系列改变。老年动物及阿尔茨海默氏病 (AD) 患者脑神经细胞膜流动性显著降低, 主要与自由基增多引起的脂质过氧化反应、神经细胞钙平衡失调有关, 此外, 还与其脑内神经元上的受体密度、β-淀粉样蛋白沉积有关。促智药 (吡咯烷酮类、人参皂甙、银杏叶提取物 EGb761) 能明显增强老年动物及 AD 患者脑神经细胞膜的流动性。

关键词: 神经细胞; 膜流动性; 衰老; 促智药
中图分类号: Q421 **文献标识码**: A **文章编号**: 0254-5853 (2005) 02-0220-05

Progress on the Study of the Effects of Aging and Nootropic Drugs on Membrane Fluidity of Neurons

LI Ya[1,2,3], WANG Jian-jun[2], CAI Jing-xia[1,*]
(1. *Section of Brain and Behavior, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China;*
2. *Department of Biological Science and Technology, Nanjing University, Nanjing 210093, China;*
3. *College of Life Sciences, Qufu Normal University, Qufu 273165, China)*

Abstract: Membrane fluidity means the fluidity of membrane lipid in the unit membrane. The changes of neuronal membrane potential, ion flux, release and binding of neurotransmitters, enzyme activity and signal transfer will induce the changes of neuronal membrane fluidity. The membrane fluidity of brain neurons of aged animals and Alzheimer's patients is lower than that of young animals and normal people. The decrease of membrane fluidity is related to the increase of lipid peroxidation induced by increased free radicals. In addition, the disorder of intracellular calcium homeostasis, decrease of density of membrane receptor, and deposit of amyloid-β protein (Aβ) in the neurons of the brain also affect the membrane fluidity. The nootropic drugs, such as Pyrrolidone derivatives, Ginsenoside Rg1 and EGb761 significantly improved membrane fluidity of neurons in the aged animal and Alzheimer's disease patient's brain via above mechanisms.

Key words: Neuron; Membrane fluidity; Aging; Nootropic drugs

膜的流动性 (membrane fluidity) 是生物膜的主要特征, 通常是指细胞或胞器膜上膜脂质的运动。适宜的膜脂流动性是维持生物膜正常功能的必须条件。神经细胞膜流动性影响神经递质的释放、摄取和结合。先前的研究表明, 神经细胞膜流动性的改变影响多巴胺的摄取和结合 (Maguire & Druse, 1989) 及 GABA 的转运 (Strong & Wood, 1984)。Shinitzky (1984) 提出, 膜受体的结合特性和受体介导的细胞内代谢过程均受膜流动性的影响; 膜流动性变化也影响受体与配体的结合、受体介导的功能及酶活性。神经细胞膜流动性降低, 使酶与受体活性降低, 从而影响与神经信息传递有关的过程, 导致脑功能下降; 膜流动性增强, 受体在膜上的活动范围增大, 受体的活性也增大, 容易与配体结

收稿日期: 2004-09-14; 接受日期: 2005-01-04
基金项目: 国家重点基础研究规划资助项目 (G1999054000); 国家自然科学基金资助项目 (30070251)
* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: Caijx@mail.kiz.ac.cn

合。由于膜流动性改变影响了受体的亲合力，故对受体功能的影响表现出特异性。膜功能一旦紊乱，会导致膜电位、离子通透性、跨膜物质运输、信号转导等一系列生理障碍。而钙浓度、膜蛋白含量、膜脂质过氧化、膜脂质成分的改变均可引起神经细胞膜流动性的变化。脑退行性疾病和脑老化发生发展过程中，神经细胞膜流动性发生病理改变。总之，膜流动性是反映细胞功能状态的一项重要而敏感的指标，常用来反映药物对神经细胞的保护和治疗作用。通过研究药物对膜流动性的影响，将有助于阐明药物的作用机制。

1 老化神经细胞膜流动性降低的机制

大脑皮质神经细胞的膜流动性，在出生3天与胎鼠之间、3月龄青年与9月龄成年大鼠之间无显著差异；而青年鼠和成年鼠明显低于新生鼠；27月龄老年鼠又明显低于青年鼠和成年鼠（Li & Zhang，1997)。通过采用电子自旋共振（ESR）法系统比较1、2、4、12、18月龄小鼠皮层、海马、视丘下部、纹状体、中脑、桥臂和小脑7个脑区突触体（synaptosomal plasma membrane，SPM）的膜流动性，结果表明，7个脑区突触体膜的流动性随着年龄的增长均逐渐降低；且18月龄小鼠的皮层、海马和小脑等脑区最低（Ohyama et al，1995)。突触体是神经细胞的一部分，突触体膜的结构和功能变化可代表神经细胞膜的结构和功能的变化。以上事实说明老年脑神经细胞膜流动性降低，神经细胞膜流动性降低与衰老有关。那么，影响膜流动性的因子是什么？

1.1 脂质过氧化反应引起神经细胞膜流动性降低

在脑衰老过程中，自由基增多引起的脂质过氧化反应是引起神经元膜流动性降低的主要原因之一。老年小鼠与青年、成年小鼠比较，老年小鼠大脑突触体膜磷脂含量降低，Na^+、K^+-ATP酶活性减小，脂质过氧化反应增强（Choi & Yu，1995)。用Morris水迷宫作业从老年大鼠中选出学习记忆正常鼠和学习记忆减退鼠，在这两种学习记忆能力不同的老年鼠上获得的研究结果表明，老年记忆减退大鼠新皮质、海马突触体膜脂成分发生改变，脂质过氧化反应增强，导致其膜流动性降低，严重影响与神经传递有关的细胞膜内过程，从而影响学习记忆过程（Hong et al，1996)。阿尔茨海默氏病（Alzheimer's disease，AD）患者大脑神经元，由于生物膜的脂质过氧化反应增强，膜流动性显著降低（Mecocci et al，1996)，这可能是AD患者认知功能受损的原因之一。

1.2 神经细胞钙平衡失调引起膜流动性降低

老年动物神经细胞钙平衡失调是引起膜流动性降低的另一重要原因。细胞膜钙泵活性随年龄增加而显著降低，外排胞内游离Ca^{2+}的能力发生障碍，导致胞内游离钙增加，钙稳态破坏，使钙依赖性生理生化反应超常运转，耗竭ATP，产生自由基，损伤细胞膜，导致膜的流动性降低。研究发现，老年记忆减退大鼠较之青年和老年记忆正常鼠，其海马、新皮质突触体内Ca^{2+}浓度明显增加（Hong，1995)；胞体内游离Ca^{2+}的过度升高导致神经细胞结构破坏，膜的流动性降低，从而使突触传递功能受阻，影响学习记忆过程。

1.3 受体密度与膜流动性有关

老年鼠神经细胞膜流动性的降低除与膜胆固醇含量升高、膜脂质成分改变有关外，还与其脑内神经元上的受体密度较年轻鼠低有关。用[^{3}H] MK-801进行的特异性结合实验结果显示，23月龄老年小鼠前脑NMDA受体密度比3月龄减少22%，比12月龄减少19%；与此一致的是，23月龄老年小鼠前脑神经细胞膜流动性较年轻小鼠显著降低，提示在衰老过程中，膜流动性的降低与NMDA受体密度减少相关（Scheuer et al，1995)。此外，老年大鼠海马、纹状体M型胆碱受体密度显著低于年轻大鼠，并与老年鼠神经细胞膜流动性降低有关（Muccioli et al，1992)。

1.4 β-淀粉样蛋白沉积影响神经细胞膜流动性

阿尔茨海默型老年性痴呆（senile dementia of the Alzheimer's type，SDAT）和早老性痴呆（AD）患者脑内的老年斑（senile plaques）和脑血管沉积物（cerebrovascular deposits）的主要成分是β-淀粉样蛋白（amyloid-β protein，Aβ)。由于Aβ的毒性作用，导致大脑神经元凋亡。研究指出，Aβ影响细胞膜流动性，从而扰乱细胞的功能，如Ca^{2+}信号、各种酶活性、脂质的转运等（Hartmann et al，1994；McLaurin & Chakrabartty，1996)。还有研究指出，Aβ25-35和Aβ1-40呈剂量依赖性降低小鼠脑膜流动性（Muller et al，1995)。Aβ25-35、Aβ1-28、Aβ1-40、Aβ1-42和Aβ1-43呈剂量依赖性降低人前脑膜（frontal cortex membrane）的流动性（Muller et al，1998)；Aβ25-35在0.1 μmol/

L就对膜流动性产生影响，并显著降低大鼠皮层、海马、纹状体和小脑4个脑区的脑膜流动性(Mulle et al，1995)。不同片段Aβ降低膜流动性的大小为：Aβ1-42 > Aβ1-40 > Aβ25-35。近年来的研究指出，胆固醇是膜的重要组成成分，Aβ影响膜上胆固醇的动态平衡；反过来，胆固醇水平的改变也影响Aβ的表达（Wood et al，2003)。Aβ1-40对突触体膜流动性的影响程度与膜胆固醇含量呈正相关，膜胆固醇水平增加导致膜流动性降低，提示在细胞表面Aβ对膜流动性的作用是由胆固醇介导的（McLaurin et al，2002)。皮层和海马神经细胞膜的胆固醇含量较其他脑区高（Angelie et al，2001)。老年鼠大脑突触体膜胆固醇含量显著较年轻鼠高（Eckert et al，2001)。因此，在脑衰老过程中，皮层、海马神经元的膜流动性最易受到影响。

也有一些报道认为Aβ可以增强膜的流动性。应用荧光探针Pyrene研究小鼠脑突触体膜流动性后发现，Aβ25-35、Aβ1-40和Aβ1-42对3月龄小鼠没有影响，但显著增强22月龄的流动性（Eckert et al，2001)。Aβ25-35和Aβ1-40显著增强大鼠脑突触体膜流动性的同时也显著增强其边界脂流动性（annular lipid fluidity)，反映了膜上靠近蛋白质的脂质的微环境变化（Mason et al，1999；Chochina et al，2001)。

Aβ对神经细胞膜流动性影响结果的分歧，主要由荧光探针的寿命及其在膜环境中的定位不同所造成（Wood et al，2003)，也与组织来源和制备过程、Aβ状态（溶解或者聚集）以及机体的衰老程度不同有关。一般来说，Aβ降低膜流动性的实验采用的荧光探针是DPH，而Aβ增强膜流动性的实验采用的荧光探针是Pyrene。两种荧光探针的化学结构不同，这种结构上的差异可能影响到探针在膜中的活动（Kaiser & London，1998)。

Aβ影响膜流动性的机制尚不清楚，有报道指出，Aβ在高浓度时，产生明显的Ca^{2+}跨膜流动(Arispe et al，1994)，并且扰乱或破坏膜的结构或膜的完整性（integrity)，导致膜产生通道样变化，因而影响膜流动性（Kawahara & Kuroda，2000)。

2 促智药物增强神经细胞膜流动性

2.1 吡咯烷酮类促智药

大部分吡咯烷酮类化合物具有促智作用，明显改善学习记忆能力，尤其对血管性痴呆效果明显。吡拉西坦（piracetam）是最早用于临床的促智药物(nootropic drug)，可以有效地改善动物和人的学习记忆过程。与吡拉西坦结构上相关的两个促智药奥拉西坦（oxiracetam）和普拉西坦（pramiracetam）也有类似的作用（Gouliaev & Senning，1994)。研究结果表明，吡拉西坦呈剂量依赖性显著增加22月龄老年小鼠脑膜的流动性，而对3月龄年轻小鼠无影响；体外实验表明，吡拉西坦显著增加老年小鼠全脑、24月龄大鼠前脑皮层、老年人（78 ± 10岁）前脑皮层神经元的膜流动性（Muller et al，1997)。给老年大鼠服用吡拉西坦，发现老年大鼠脑膜的流动性及学习记忆能力得到显著改善（Gouliaev & Senning，1994)。后来的研究还发现，24月龄老年大鼠前脑皮质、海马、纹状体和小脑4个被测脑区的神经元的膜流动性、M型胆碱能受体和NMDA受体密度均显著较3月龄年轻大鼠低：给3月龄年轻大鼠和24月龄老年大鼠每天灌胃吡拉西坦（300 mg/kg，1次/天)，连续6周后，老年鼠的主动回避学习能力明显提高，其前脑皮质、海马和纹状体3个脑区膜流动性显著增强，其海马NMDA受体密度、前脑皮层和纹状体M型胆碱能受体密度显著增加，表明吡拉西坦的促智作用与其增加了老年大鼠大脑神经元膜流动性和相关脑区的受体密度有关。但未发现3月龄大鼠有类似变化（Scheuer et al，1999)。比较吡拉西坦对AD患者和正常人海马膜流动性影响的研究表明，吡拉西坦呈剂量依赖性增加AD患者海马神经元膜流动性，而不影响正常人海马神经元的膜流动性（Eckert et al，1999)。AD患者和老年鼠脑膜磷脂成分、膜胆固醇含量或胆固醇在膜中的定位都发生了改变，最终导致膜流动性的改变。吡拉西坦可能影响了膜成分或含量，从而明显地增加AD患者和老年鼠大脑神经元的膜流动性，改善神经元之间信号转导和能量代谢，使AD患者和老年鼠的认知功能得以提高，但尚不清楚其在膜上的作用靶点。我们先前的研究发现，吡咯烷酮类化合物阿尼西坦（aniracetam）和2-取代吡咯烷酮类新化合物芬克罗酮（昆明植物研究所合成）对老年猴和脑缺血再灌沙土鼠的工作记忆和记忆获得有显著改善作用（Cai et al，1994；Yang & Cai，1996；Ou & Cai，1999)。其后，在多种学习记忆障碍模型上已证实芬克罗酮和阿尼西坦具有明显的认知增强作用（Cai et al，2001)。最近，本实验室用电生理方法进行的研究发现，芬克罗酮增强

大鼠海马突触传递长时程增强（long-term potentiation，LTP），降低其长时程抑制（long-term depression，LTD），表明对突触传递效能有增强作用（Wang et al，2003）；采用荧光偏振方法，发现芬克罗酮显著增加青年和老年小鼠前脑和海马脑区突触体的膜流动性（Li & Cai，未发表资料），显著增加急性分离的小鼠皮层神经细胞膜的流动性（Li et al，2003）。提示芬克罗酮的促智作用与其增强突触可塑性和神经元膜流动性有关。膜流动性的改变可能影响了突触可塑性。

2.2　人参皂甙

人参皂甙 Rg1（Rg1）是人参（*Panax ginseins* CA Meyer）的有效成分，已证明有改善学习记忆和治疗老年病的作用（Liu，1996)。对大鼠脑皮层细胞随年龄变化膜流动性的改变，以及人参皂甙 Rg1 对老年鼠皮层细胞膜流动性的影响的研究结果表明，青年鼠（3 月龄）和成年鼠（9 月龄）膜流动性明显低于新生鼠（出生 3 天），而老年鼠（27 月龄）膜流动性又明显低于青年鼠和成年鼠；Rg1 可显著增加老年鼠大脑皮层神经细胞的膜流动性（Li & Zhang，1997）。这就提示，膜流动性的变化可作为脑老化的一个指征；Rg1 通过改善神经细胞膜流动性而发挥脑细胞保护作用。进一步的研究表明，Rg1 能增强原代培养的大鼠脑皮层神经细胞活性，减少乳酸脱氢酶（LDH）的释放，降低细胞凋亡率，同时增加细胞膜流动性。提示细胞凋亡与细胞膜流动性密切相关，Rg1 的抗衰老作用与抗凋亡作用有关（Li et al，1997）。

2.3　银杏叶提取物 EGb761

银杏叶提取物（*Ginkgo biloba* extract）EGb761 作为自由基清除（scavenging）剂，能增加老年神经细胞膜的流动性。体外实验研究发现，EGb761 可以阻滞海马和皮层的脂质过氧化反应，增加海马和皮层神经细胞膜流动性，并呈剂量依赖性；亦可有效阻止抗坏血酸/Fe^{2+}引起的脑纹状体突触体膜流动性降低，增强纹状体的多巴胺转运能力（Ramassamy et al，1993）。EGb761 具有保护神经细胞免受自由基的损害的作用（Maclennan et al，2002)，并明显改善人类和实验动物的认知功能。本室近来的研究发现，喂饲老年大鼠（74～78 周龄）EGb 761 连续 30 天（30 和 60 mg/kg），老年大鼠的皮层和海马突触体膜流动性增加（Wu et al，未发表资料)，胞内游离钙降低（Wang et al，未发表资料)，其作用呈剂量依赖性。老年大鼠连续口服 EGB761（60 mg/kg）30 天后，在 Morris 水迷宫作业中找到平台所需训练时间较对照组显著缩短；24 h 后拆除平台，在平台象限停留的时间显著增加，服药组动物海马的突触传递效能显著增强（Wang & Cai，未发表资料 a，b）。表明 EGB761 显著提高老年动物的空间记忆能力与其改善突触传递效能和膜流动性有关。

参考文献：

Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud PM, Mallet JJ, Sappey-Marinier D. 2001. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: Proton MR spectroscopic imaging study [J]. *Am. J. Neuroradiol.*, **22**: 119 - 127.

Arispe N, Pollard HB, Rojas E. 1994. Beta-amyloid $Ca^{(2+)}$-channel hypothesis for neuronal death in Alzheimer disease [J]. *Mol. Cell Biochem.*, **140**: 119 - 125.

Cai JX, Hu XT, Xu L. 1994. A new amide compound improves memory in mice and aged monkeys [A]. Proceeding of Third Congress of Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies [C]. 97.

Cai JX, Li CC, Wang JH. 2001. Progresses in role and mechanism of KMBZ-009, new pyrolidone-2 compound on the memory dysfunction [A]. Proceeding for International Meeting on Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease [C]. 149 - 159.

Chochina SV, Avdulov NA, Igbavboa U, Cleary JP, O'Hare EO, Wood WG. 2001. Amyloid beta-peptide1-40 increases neuronal membrane fluidity: Role of cholesterol and brain region [J]. *J. Lipid Res.*, **42**: 1292 - 1297.

Choi JH, Yu BP. 1995. Brain synaptosomal aging: Free radicals and membrane fluidity [J]. *Free Radic. Biol. Med.*, **18**: 133 - 139.

Eckert GP, Cairns NJ, Muller WE. 1999. Piracetam reverses hippocampal membrane alterations in Alzheimer's disease [J]. *J. Neural. Transm.*, **106**: 757 - 761.

Eckert GP, Wood WG, Muller WE. 2001. Effects of aging and beta-amyloid on the properties of brain synaptic and mitochondrial membranes [J]. *J. Neural. Transm.*, **108**: 1051 - 1064.

Gouliaev AH, Senning A. 1994. Piracetam and other structurally related nootropics [J]. *Brain Res. Rev.*, **19**: 180 - 222.

Hartmann H, Eckert A, Muller WE. 1994. Apolipoprotein E and cholesterol affect neuronal calcium signalling: The possible relationship to beta-amyloid neurotoxicity [J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **200**: 1185 - 1192.

Hong A. 1995. The neural basis of learning and memory declines in aged rats [J]. *Prog. Physiol. Sci.*, **26**: 240 - 242. [洪　岸. 1995. 老年大鼠学习记忆减退的神经基础. 生理科学进展, **26**: 240 - 242.]

Hong A, Yao ZB, Gu YM, Chen YC. 1996. Change of brain synaptosomal membrane fluidity in aged learning- and memory-impaired rats [J]. *Prog. Biochem. Biophys.*, **23**: 49 - 52. [洪　岸，姚志彬，顾耀铭，陈以慈. 1996. 老年学习记忆减退大鼠脑突触体

膜流动性改变. 生物化学与生物物理进展, **23**: 49 - 52.]

Kaiser RD, London E. 1998. Location of diphenylhexatriene (DPH) and its derivatives within membranes: Comparison of different fluorescence quenching analyses of membrane depth [J]. *Biochemistry*, **37**: 8180 - 8190.

Kawahara M, Kuroda Y. 2000. Molecular mechanism of neurodegeneration induced by Alzheimer's beta-amyloid protein: Channel formation and disruption of calcium homeostasis [J]. *Brain Res. Bull.*, **53**: 389 - 397.

Li JQ, Zhang JT. 1997. Effects of age and ginsenoside Rg1 on membrane fluidity of cortical cells in rats [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **32**: 23 - 27. [李君庆, 张均田. 1997. 年龄变化及人参皂甙 Rg1 对大鼠皮层细胞膜流动性的影响. 药学学报, **32**: 23 - 27.]

Li JQ, Zhang XG, Zhang JT. 1997. Study on the anti-apoptotic mechanism of ginsenoside Rg1 in cultured cortical neurons [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **32**: 406 - 410. [李君庆, 张香阁, 张均田. 1997. 人参皂甙 Rg1 抗神经细胞凋亡作用机制的研究. 药学学报, **32**: 406 - 410.]

Li Y, Li CC, Cai JX. 2003. Correlation between the changes of membrane fluidity and the level of intracellular free calcium in mice neurons [J]. *Chinese J. Neurosci.*, **19** (suppl.): 169. [李 亚, 李朝翠, 蔡景霞. 2003. 分离的小鼠皮层神经细胞膜流动性与胞内游离钙水平的相关性. 中国神经科学杂志, **19** (增刊): 169.]

Li Y, Cai JX. Unpublish. Effects of KMBZ-009 and Aniracetam on the membrane fluidity of synaptosomes in the frontal cortex and hippocampus in young and aged mice brain. [李 亚, 蔡景霞. 未发表资料. KMBZ-009 和 Aniracetam 对青年及老年小鼠前脑皮层和海马突触体膜流动性的影响.]

Liu WX. 1996. The role and mechanism of Ginsenoside Rg1 on anti-aging and nootropic [J]. *Prog. Physiol. Sci.*, **27**: 139 - 142. [刘文新. 1996. 人参皂甙抗衰老和促智作用及其机制研究. 生理科学进展, **27**: 139 - 142.]

Maclennan KM, Darlington CL, Smith PF. 2002. The CNS effects of *Ginkgo biloba* extracts and ginkgolide B [J]. *Prog. Neurobiol.*, **67**: 235 - 257.

Maguire PA, Druse MJ. 1989. The influence of cholesterol on synaptic fluidity, dopamine D1 binding and dopamine-stimulated adenylate cyclase [J]. *Brain Res. Bull.*, **23**: 69 - 74.

Mason RP, Jacob RF, Walter MF, Mason PE, Avdulov NA, Chochina SV, Igbavboa U, Wood WG. 1999. Distribution and fluidizing action of soluble and aggregated amyloid beta-peptide in rat synaptic plasma membranes [J]. *J. Biol. Chem.*, **274**: 18801 - 18807.

McLaurin J, Chakrabartty A. 1996. Membrane disruption by Alzheimer beta-amyloid peptides mediated through specific binding to either phospholipids or gangliosides: Implications for neurotoxicity [J]. *J. Biol. Chem.*, **271**: 26482 - 26489.

McLaurin J, Darabie AA, Morrison MR. 2002. Cholesterol, a modulator of membrane-associated A beta-fibrillogenesis [J]. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **977**: 376 - 383.

Mecocci P, Cherubini A, Beal MF, Cecchetti R, Chionne F, Polidori MC, Romano G, Senin U. 1996. Altered mitochondrial membrane fluidity in AD brain [J]. *Neurosci. Lett.*, **207**: 129 - 132.

Muccioli G, Scordamaglia A, Bertacco S, Di Carlo R. 1992. Effect of S-adenosyl-L-methionine on brain muscarinic receptors of aged rats [J]. *Eur. J. Pharmacol.*, **227**: 293 - 299.

Muller WE, Koch S, Eckert A, Hartmann H, Scheuer K. 1995. Beta-amyloid peptide decreases membrane fluidity [J]. *Brain Res.*, **674**: 133 - 136.

Muller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. 1997. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat, and human brain [J]. *Biochem. Pharmacol.*, **53**: 135 - 140.

Muller WE, Eckert GP, Scheuer K, Cairns NJ, Maras A, Gattaz WF. 1998. Effects of beta-amyloid peptides on the fluidity of membranes from frontal and parietal lobes of human brain: High potencies of A beta 1 - 42 and A beta 1 - 43 [J]. *Amyloid.*, **5**: 10 - 15.

Ohyama H, Hiramatsu M, Ogawa N, Mori A. 1995. Age-related differences in synaptosomal membrane fluidity [J]. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, **37**: 133 - 140.

Ou LY, Cai JX. 1999. Effects of (+) / (-) / (±) KMBZ-009 on spatial working memory in aged monkeys [D]. Master's thesis. Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences. [欧连云, 蔡景霞. 1999. KMBZ-009 及其光学异构体对老年猴工作记忆的改善效应. 中国科学院昆明动物研究所硕士研究生论文.]

Ramassamy C, Girbe F, Christen Y, Costentin J. 1993. *Ginkgo biloba* extract EGb 761 or trolox C prevent the ascorbic acid/Fe^{2+} induced decrease in synaptosomal membrane fluidity [J]. *Free Radic. Res. Commun.*, **19**: 341 - 350.

Scheuer K, Stoll S, Paschke U, Weigel R, Muller WE. 1995. N-methyl-D-aspartate receptor density and membrane fluidity as possible determinants of the decline of passive avoidance performance in aging [J]. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **50**: 65 - 70.

Scheuer K, Rostock A, Bartsch R, Muller WE. 1999. Piracetam improves cognitive performance by restoring neurochemical deficits of the aged rat brain [J]. *Pharmacopsychiat.*, **32** (suppl.): 10 - 16.

Strong R, Wood WG. 1984. Membrane properties and aging: *In vivo* and *in vitro* effects of ethanol on synaptosomal gamma-aminobutyric acid (GABA) release [J]. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **229**: 726 - 730.

Wang YF, Cai JX. Unpublish a. EGB761 improved the spatial memory in the aged rats. [王永富, 蔡景霞. 未发表资料 a. EGB761 改善老年大鼠空间记忆功能.]

Wang YF, Cai JX. Unpublish b. EGB761 enhanced the synaptic efficacy in the hippocampus from aged rats brain. [王永富, 蔡景霞. 未发表资料 b. EGB761 增强老年鼠海马突触传递效能.]

Wang YF, Xu L, Cai JX. 2003. KMBZ-009, the pyrolidone-2 compound reverse the facilitation of LTD induced by stress in hippocampal CA1 area of rat brain [J]. *Chinese J. Neurosci.*, **19** (suppl.): 31. [王永富, 徐 林, 蔡景霞. 2003. 取代吡咯烷酮新化合物 KMBZ-009 反转应激在大鼠海马 CA1 区导致的突触传递长时程抑制效应的易化作用. 中国神经科学杂志, **19** (增刊): 31].

Wang L, Wu J, Cai JX. Unpublish. Effects of EGB761 on the free calcium concentrations of synaptosomes in aged rats brain. [王 磊, 吴 晶, 蔡景霞. 未发表资料. EGB761 对老年大鼠海马突触体胞内游离钙的影响.]

Wood GW, Eckert GP, Igbavboa U, Muller WE. 2003. Amyloid beta-protein interactions with membranes and cholesterol: Causes or casualties of Alzheimer's disease [J]. *Biochem. Biophys. Acta*, **1610**: 281 - 290.

Wu J, Wang L, Cai JX. Unpublish. Effects of EGB761 on the membrane fluidity of synaptosomes in aged rats brain. [吴 晶, 王 磊, 蔡景霞. 未发表资料. EGB761 对老年大鼠海马突触体膜流动性的影响.]

Yang ZY, Cai JX. 1996. The Effects of transient ischemia on stages of message processing and the protection of two drugs against ischemia [D]. Master's thesis. Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences. [杨智勇, 蔡景霞. 1996. 短暂性脑缺血对信息加工过程的影响及两种药物的保护作用. 中国科学院昆明动物研究所硕士研究生论文.]